

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN) und Vulvakarzinom

Ein Leitfaden für die Praxis

Das Vulvakarzinom macht zwar nur 5% aller Genitalkarzinome aus, zeigt aber in den letzten Jahren eine deutliche Zunahme der Inzidenz, vor allem bei jüngeren Frauen. Vorstufen des Vulvakarzinoms, die differenzierte und die klassische VIN, haben ebenfalls zugenommen. Diese Arbeit gibt einen Überblick über Risikofaktoren, Prävention sowie die aktuelle Diagnostik und Therapie der VIN und des Vulvakarzinoms.

ALEXANDER MARKUS, RENÉ HORNING

Die Inzidenz liegt bei 2 bis 3/100 000 Frauen pro Jahr. Die Mortalität ist mit zirka 1,3/100 000 Frauen pro Jahr bezogen auf die Inzidenz sehr hoch. In den letzten Jahren zeigte sich ein Anstieg der Inzidenz vor allem bei jüngeren Frauen (1–3). Der Altersgipfel liegt zwischen 65 und 70 Jahren. Im letzten Jahrzehnt hat sich ein zweiter Altersgipfel um das 50. Lebensjahr herausgebildet (4). Auch die Inzidenz der VIN als mögliche Vorstufe des Vulvakarzinoms hat in den letzten Jahren zugenommen.

Vulväre intraepitheliale Neoplasie (VIN)

Bei der VIN unterscheidet man zwischen der klassischen VIN mit dem Hauptrisikofaktor HPV-Infektion und der differenzierten VIN, welche vor allem auf der Grundlage eines Lichen sclerosus mit Plattenepithelhyperplasie mit Überexpression von p53 entsteht. Die klassische VIN tritt hauptsächlich bei der jüngeren Frau auf (12), während die differenzierte VIN vor allem bei älteren Frauen anzutreffen ist. Die unbehandelte klassische VIN zeigt eine hohe Spontanremissionsrate von bis zu 67%, allerdings auch eine Progressionsrate zwischen 9% und 16% (5). Die differenzierte VIN ist seltener, allerdings ohne Spontanremission.

Die Unterteilung der VIN erfolgt nur noch in leichte, mittlere und schwere Dysplasie, entsprechend VIN I,

II oder III. Die früher gebräuchliche Nomenklatur Morbus Bowen, Bowenoide Papulomatose und Erythroplasie Queyrat werden der VIN III zugeordnet. Die VIN III wird morphologisch in drei Typen unterschieden:

- der basaloide Typ (verdicktes Epithel mit glatter Oberfläche)
- der kondylomatöse Typ (warzenähnliche Oberfläche)
- der Simplex-Typ (verdicktes Epithel mit Hyperkeratosen sowie verlängerten und anastomosierenden Reteleisten).

Die operative Therapie der VIN besteht in der Laser-*evaporisation* oder der Exzision im Gesunden (11). Bezüglich der Breite des Resektionsrands existieren keine ausreichend evidenten Daten.

Risikofaktoren und Prävention

Histologisch findet sich in zirka 95% der Fälle ein Plattenepithelkarzinom und in zirka 5% ein Basalzellkarzinom. Andere Tumorentitäten sind selten. Eine Sonderform stellt der Morbus Paget der Vulva dar. Er betrifft weniger als 1% aller vulvären Präkanzerosen. Histologisch finden sich intraepitheliale Pagetzellen. Morbus Paget kann in 4% bis 17% der Fälle in ein invasives Adenokarzinom übergehen (12).

Ein Hauptrisikofaktor für seine Entstehung ist die *Infektion mit HPV*, insbesondere die Infektion mit HPV16. Aus diesem Risikofaktor leitet sich auch die Möglichkeit der Primärprävention durch Verhinderung der HPV-Infektion ab. *Gegen HPV16 und HPV18 stehen zwei prophylaktische Impfstoffe zur Verfügung*, deren Wirksamkeit in vielen Studien bestätigt wurde (6–8). Auch zur Wirksamkeit bei der Behandlung von VIN III liegen positive Studienergebnisse vor, mit allerdings kleinen Fallzahlen (9, 10). In beiden Studien konnte gezeigt werden, dass durch die Impfung eine Komplettremission von VIN-III-Läsionen möglich ist.

Abstract:

Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) and vulvar carcinoma

The vulvar cancer makes up only approximately 5% of all genital cancer cases but it shows a clear increase in incidence rate in the last few years, in particular in younger women. Preliminary stages of the vulvar cancer differentiate themselves to those of the classical VIN which also shows an increased incidence rate over the same period. This work gives an overview of the current diagnostics and therapies of the VIN and the vulvar cancers.

Der zweite wesentliche Risikofaktor ist der Lichen sclerosus, welcher über die differenzierte VIN in ein Plattenepithelkarzinom übergehen kann. Häufig finden sich verschiedene genetische Alterationen wie Mutation des p53, Allel-Imbalancen oder Mikrosatelliteninstabilitäten. *Dieser Risikofaktor ist einer Prävention nicht zugänglich.* Die Sekundärprävention besteht in einer frühzeitigen Diagnostik und sanierenden Operation der präinvasiven Läsion (11).

Diagnostik

Wichtig ist die genaue Anamnese. Die Frühsymptome sind oft sehr unspezifisch: Das häufigste Symptom ist der Pruritus, danach folgen Brennen, Schmerzen, Dysurie und palpable und sichtbare Hautveränderungen. Etwa die Hälfte aller Patientinnen ist beschwerdefrei.

Neben der klinischen Inspektion und Palpation inklusive der inquinalen Lymphknoten stellt die Kolposkopie nach Applikation 3- bis 5%-iger Essigsäure die



Abbildung 1: Karzinom der Klitoris pT2

wichtigste Untersuchungsmethode dar. Die Veränderungen sind hinsichtlich Lokalisation, Grösse, Begrenzung und Anzahl zu dokumentieren. Noch vor einigen Jahren fanden sich im Bereich der Labia majora die meisten Läsionen. *In den letzten Jahren zeigte sich eine Zunahme der Karzinome im Bereich der Klitoris (Abbildung 1) und zwischen Klitoris und Urethra (13).* Diese Lokalisation macht mittlerweile etwa die Hälfte aller Vulvakarzinome aus. Klinisch auffällige Befunde müssen mittels Biopsie grosszügig histologisch abgeklärt werden. Eine routinemässige zusätzliche Bildgebung ist nicht indiziert. Bei palpatorisch auffälligen Lymphknoten sollte allerdings zusätzlich eine Sonografie der Leisten erfolgen.

Tabelle 1:

FIGO-Klassifikation (22)

FIGO	Ausbreitung
I	Tumor auf Vulva oder Perineum beschränkt
IA	Grösse < 2 cm mit Stromainfiltration < 1 mm
IB	Grösse > 2 cm mit Stromainfiltration > 1 mm
II	Tumorausbreitung jeglicher Grösse mit Infiltration der unteren Urethra, unteren Vagina oder des Anus
IIIA	Befall von 1 bis 2 Lymphknoten < 5 mm oder Befall eines Lymphknotens > 5 mm
IIIB	Befall > 3 Lymphknoten < 5 mm oder Befall von 2 oder mehr Lymphknoten > 5 mm
IIIC	Extrakapsulärer Lymphknotenbefall
IVA	Befall von oberer Urethra oder Vagina, Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum, Fixation an den Beckenknochen, fixierte Lymphknoten
IVB	Fernmetastasen

Tabelle 2:

TNM-Klassifikation (22)

TNM	Ausbreitung
1	Tumor auf Vulva oder Perineum beschränkt
1a	Grösse < 2 cm mit Stromainfiltration < 1 mm
1b	Grösse > 2 cm mit Stromainfiltration > 1 mm
2	Tumorausbreitung jeglicher Grösse mit Infiltration der unteren Urethra, unteren Vagina oder des Anus
3	Befall von oberer Urethra oder Vagina, Infiltration der Schleimhaut von Blase oder Rektum, Fixation an den Beckenknochen
N1a	Befall von 1 bis 2 Lymphknoten < 5 mm
N1b	Befall eines Lymphknotens > 5 mm
N2a	Befall von > 3 Lymphknoten < 5 mm
N2b	Befall von 2 oder mehr Lymphknoten > 5 mm
N2c	Extrakapsulärer Lymphknotenbefall
N3	Fixierte Lymphknoten
M1	Fernmetastasen

TNM- und FIGO-Klassifikation

Die TNM- und die FIGO-Klassifikationen wurden 2009 und 2010 überarbeitet und entsprechend den klinischen Ergebnissen angepasst (Tabelle 1 und 2). Dabei wurde das ehemalige TNM-Stadium 2 (Tumor > 2 cm) neu im Stadium Ib integriert, da gezeigt werden konnte, dass die Tumorgrösse keinen direkten Einfluss auf das 5-Jahres-Überleben der Patientinnen hat (13). Aufgewertet wurde dagegen der Risikofaktor inquinale Lymphknotenmetastasen, welcher neu das FIGO-Stadium III bestimmt.

Eine 2010 publizierte Studie von van der Stehen (13) zeigte, dass durch die neue FIGO-Klassifikation eine deutlich bessere Einschätzung der Prognose möglich ist. Die Studie zeigte, dass bei Patientinnen mit negativem Lymphknotenbefall die Tumorgrösse nicht mehr entscheidend für das Gesamtüberleben ist. Zunehmender Lymphknotenbefall führte aber zu einem deutlichen Absinken im Gesamtüberleben.

Sentinellymphonodektomie

Die inquinfemorale Lymphonodektomie weist eine hohe Morbiditätsrate auf. So treten in bis zu 44% Wundheilungsstörungen und in 30% Lymphozelen auf (14). Aus diesem Grund wurde nach alternativen

Möglichkeiten gesucht, um die Morbidität zu senken. Die Sentinellymphonodektomie beim Vulvakarzinom als alleinige Therapie der Lymphabflusswege ist unter bestimmten Voraussetzungen durchführbar. Wichtig hierbei ist die klinische Erfahrung des gesamten Teams im Umgang mit der Sentinellymphonodektomie. Auch sollte die Patientin umfassend über das Verfahren und die möglichen Folgen eines inquinalen Rezidivs aufgeklärt werden. Grundsätzlich sollte eine Sentinellymphonodektomie bei T1- und T2-Tumoren bis zu einer Grösse von 4 cm und klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten durchgeführt werden.

Die inquinale Rezidivrate bei alleiniger Sentinellymphonodektomie liegt bei 2,3% (15). Anders als beim Mammakarzinom gibt es beim Vulvakarzinom keinen Cut-off-Wert für die Grösse einer Sentinellymphknotenmetastase mit daraus folgender inquitofemorale Lymphonodektomie (16). Aus diesem Grund wird die Aufarbeitung des Sentinellymphknotens im Ultrastaging gefordert (15). In der 2010 im «Lancet» von Maaik et al. publizierten Studie (16) konnte gezeigt werden, dass auch bei mikroskopischem Befall der Sentinellymphknoten Metastasen in «Non-Sentinellymphknoten» auftreten.

Operative Therapie des Vulvakarzinoms

Die primäre Therapie des Vulvakarzinoms besteht in der operativen Sanierung des Befundes. In seltenen Fällen (z.B. weit fortgeschrittene, inoperable Tumoren) kommt auch die primäre Radiochemotherapie zum Einsatz. Die operative Therapie hat sich in den letzten Jahren über die En-bloc-Resektion der Vulva zusammen mit den inquinalen Lymphknoten und die Tripel-Resektion (Vulvektomie und inquinale Lymphonodektomie über separate Hautschnitte) zu einer individuellen, an das Tumorstadium und die Tumorgrosse adaptierten Therapie entwickelt. Standardtherapie sind die lokale Exzision mit einem Mindestabstand von 10 mm im Gesunden sowie die inquitofemorale Lymphonodektomie. Bei grossen Karzinomen wird die Hemivulvektomie oder Vulvektomie durchgeführt (Abbildung 2–4).

Bei pT1a-Tumoren mit einer Infiltrationstiefe von weniger als 1 mm und bei Basalzellkarzinomen ist die inquitofemorale Lymphonodektomie obsolet (11). Ab dem Stadium pT1b ist die inquitofemorale Lymphonodektomie als Standard anzusehen. Unter bestimmten Voraussetzungen ist auch eine Sentinellymphonodektomie möglich. Bei der inquitofemorale Lymphonodektomie werden sowohl die oberflächlichen, sogenannten inquinalen Lymphknoten (auf der Fascia cribrosa bis 2 cm oberhalb des Leistenbandes) als auch die tiefen, sogenannten femoralen Lymphknoten (unterhalb der Fascia cribrosa und medial der V. femoralis) entfernt. Auf eine Präparation lateral der



Abbildung 2: Vulvektomie



Abbildung 3: Postoperatives Ergebnis nach Vulvektomie

Gefässe sollte verzichtet werden, da dort die Gefahr der Verletzung des N. femoralis sehr hoch ist. Bei der systematischen inquitofemorale Lymphonodektomie sollten mindestens 6 Lymphknoten pro Seite entfernt werden (11,17). Bei streng einseitig lokalisierten Karzinomen kann auf eine kontralaterale Lymphonodektomie verzichtet werden, da die Rate an kontralateralen Lymphknotenmetastasen bei freien ipsilateralen Lymphknoten nur bei 0,4% liegt (11, 18, 19). Ein pelviner Lymphknotenbefall ist selten und eine pelvine Lymphonodektomie bei negativen inquinalen Lymphknoten nicht indiziert. Eine pelvine Lymphonodektomie sollte entsprechend der Leitlinie der DGGG (11) bei Befall von 3 oder mehr positiven unilateralen Leistenlymphknoten, Kapseldurchbruch oder Makrometastasen > 10 mm erfolgen.

Radiotherapie und Radiochemotherapie

Die alleinige primäre Radiotherapie beschränkt sich auf nicht operable Fälle unter palliativen Gesichtspunkten. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen kann es sinnvoll sein, vor der Operation eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchzuführen, um die Tumor-



Abbildung 4: Vulvektomiepräparat

grösse zu verringern und dadurch Operabilität zu erreichen oder die Radikalität der Operation einzuschränken (20). Eingesetzt werden hierbei vor allem Carboplatin, Cisplatin, 5-Fluorouracil und Mitomycin C. Die postoperative Strahlentherapie wird eingesetzt, um das Risiko eines lokalen Rezidivs zu senken. Bei einer R0-Resektion und einem Sicherheitsabstand > 10 mm ist eine Radiochemotherapie nicht indiziert. Die Indikation für die postoperative lokale Strahlentherapie ist gegeben bei (11):

- einem Sicherheitsabstand < 10 mm, wenn keine Nachresektion möglich ist.

Die Indikationen für die postoperative, inquinale Strahlentherapie sind gegeben bei (11):

- > 3 befallenen inquinalen Lymphknoten
- Kapseldurchbruch der Lymphknotenmetastase
- Lymphknotenmetastase > 10 mm.

Kombiniert wird die Radiotherapie mit einer Chemotherapie, welche als Radiosensitizer wirkt. Hierbei scheint Carboplatin dem 5-Fluorouracil bei gleicher Effektivität aufgrund der geringeren Nebenwirkungen überlegen zu sein (21). Die zusätzliche Gabe von 5-Fluorouracil zum Carboplatin steigert die Wirksamkeit nicht, erhöht aber die Toxizität wesentlich (21).

Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist die frühzeitige Erkennung von Rezidiven und die Behandlung therapiebedingter Nebenwirkungen. Das Nachsorgeintervall entspricht jenem anderer Karzinome:

- in den ersten 3 Jahren 3-monatliche Kontrollen
- in den folgenden 2 Jahren 6-monatliche Kontrollen
- anschliessend jährliche Kontrolluntersuchungen.

Die Untersuchung umfasst die Anamnese und die klinische Untersuchung, gegebenenfalls mit Kolposkopie und Biopsieentnahmen. Der routinemässige Einsatz einer Bildgebung und die routinemässige Bestimmung des Tumormarkers SCC können nicht empfohlen werden.

Vorgehen bei Rezidiven

Die Lokalrezidivrate liegt bei über 30%. Dabei treten 80% der Rezidive innerhalb der ersten beiden Jahre

auf. Die häufigsten Rezidivlokalisationen sind die Vulva, das Perineum und die Leiste. Die Indikation zur Biopsie sollte grosszügig gestellt werden. Lokalrezidive treten in der Regel später auf als inquinale Rezidive und haben die günstigere Prognose. Beim Lokalrezidiv sollte, wenn immer möglich, nochmals eine Operation mit R0-Resektion durchgeführt werden. Ist eine R0-Resektion initial nicht möglich, und erfolgte noch keine Bestrahlung, so kann entweder eine primäre Chemotherapie mit dem Ziel der Verkleinerung des Tumors, der die Operation folgt, oder eine kombinierte Radiochemotherapie durchgeführt werden. Wenn keine R0-Resektion möglich ist und die Patientin bereits bestrahlt wurde, findet sich eine palliative Situation, bei welcher sich die Therapie auf supportive Massnahmen beschränkt.

Beim Auftreten eines inquinalen Rezidivs findet sich ebenfalls eine palliative Situation. Es sollte eine Staginguntersuchung zur weiteren Metastasensuche durchgeführt werden. Je nach individueller Situation ist hier eine Operation in Kombination mit einer Radiochemotherapie, die alleinige Radiotherapie oder die Radiochemotherapie möglich. Wenn bereits bestrahlt wurde, sollte keine Operation durchgeführt werden. ■



Dr. med. Alexander Markus
(Korrespondenzadresse)
E-Mail: alexander.markus@kssg.ch

und

Prof. Dr. med. René Hornung
Chefarzt
Kantonsspital St. Gallen
Frauenklinik
9007 St. Gallen

Interessenkonflikt:

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

merkmale

- **Die Vorstufe des Vulvakarzinoms** ist die VIN, bei welcher man zwischen differenzierter VIN (Grundlage Lichen sclerosus) und klassischer VIN (HPV-assoziiert) unterscheidet.
- **Klinisch auffällige Befunde** sollten biopsiert werden.
- **Histologisch** findet sich in zirka 95% ein Plattenepithelkarzinom.
- **Standardtherapie** bei einem Tumorstadium > pT1a ist die lokale Exzision mit einem Mindestabstand von 10 mm im Gesunden sowie die beidseitige inquitofemorale Lymphonodektomie.
- **Die Sentinellymphonodektomie** kann bei entsprechender klinischer Erfahrung und Karzinomen bis 4 cm Grösse sowie klinisch und sonografisch unauffälligen Lymphknoten durchgeführt werden.
- **Lokalrezidive der Vulva** treten in der Regel später als inquinale Rezidive auf und haben die bessere Prognose als Primärtumore.

Quellen:

1. Hampf M, Sarajuuri H, et al.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361–68.
2. Judson PL, Habermann EB, et al.: Trends in the incidence of invasive and in situ vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 1018–22.
3. Joura EA, Losch A, et al.: Trends in vulvar neoplasia. Increasing incidence of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma of the vulva in young women. *J Reprod Med* 2000; 45: 613–15.
4. Jones RW, Baranyai J, Stables S.: Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 448–52.
5. Horn LC, Klostermann K, et al.: Präkanzerosen der Vulva: Klassifikation, Morphologie und molekulare Pathogenese. *Geburtsh Frauenheilk* 2009; 69(2): 101–107.
6. Hampf M, Sarajuuri H, et al.: Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 1361–68.
7. Harper DM, Franco EL, et al.: Sustained efficacy up to 4,5 years of a bivalent L1 virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow-up from a randomised control trial. *Lancet* 2006; 367: 1247–55.
8. Garland SM, Hernandez-Avila M, et al.: Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928–43.
9. Kenter GG, Welters MJ, et al.: Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med*. 2009; 361(19): 1838–47.
10. Daayana S, Elkord E, et al.: Phase II trial of imiquimod and HPV therapeutic vaccination in patients with vulvar intraepithelial neoplasia. *Br J Cancer*. 2010; 102(7): 1129–36.
11. Interdisziplinäre S2K-Leitlinie für die Diagnostik und Therapie des Vulvakarzinoms und seiner Vorstufen. September 2009. www.dggg.de/fileadmin/.../Leitlinien/1-2-3-vulvakarzinom-2009.
12. Hampf M, Wentzensen N, et al.: Comprehensive analysis of 130 multicentric intraepithelial female lower genital tract lesions by HPV typing and p16 expression profile. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007; 133: 235–45.
13. Baumann KH, Müller O, et al.: Small-area analysis of incidence and localisation of vulvar cancer. *J Oncol*. 2010; 2010: 512–32.
14. Gaarenstroom KN, Kentner GG, et al.: Postoperative complications after vulvectomy and inguinal LNE using separate groin incisions. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 522–27.
15. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 884–89.
16. Oonk MH, van Hemel BM, et al.: Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010; 11(7): 646–52.
17. Wittekind Ch, Meyer HJ, Bootz F (Hrsg.): UICC: TNM Klassifikation maligner Tumoren. 6. Auflage 2002.
18. Buscema J, Stern JL, Woodruff JD: Early invasive carcinoma of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 140: 563–69.
19. Struijk APHB, Bouma JJ, van Lindert ACM: Early stage cancer of the vulva: a pilot investigation on cancer of the vulva in gynecologic oncology centers in the Netherlands. *Proc. Intern. Gynecol. Cancer Soc.* 1989; 2: 303 (abstr).
20. van Doorn HC, Ansink A, et al.: Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD003752. Review.
21. Mak RH, Halasz LM, et al.: Outcomes after radiation therapy with concurrent weekly platinum-based chemotherapy or every-3-4-week 5-fluorouracil-containing regimens for squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2011; 120(1): 101–7.
22. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch (Hrsg.): UICC: TNM Classification of Malignant Tumours. 7. Auflage 2009.